Place des marqueurs biologiques en cardiologie

J.-P. Bertinchant, A. Polge

Les marqueurs biologiques jouent un rôle majeur en cardiologie. L'abandon des marqueurs biologiques anciens au profit des troponines (I ou T) a entraîné une redéfinition biologique de l'infarctus du myocarde, qui a renouvelé l'évaluation pronostique et la prise en charge thérapeutique des patients avec syndrome coronarien aigu. L'élévation des troponines est fréquemment observée dans des situations cliniques non liées à une occlusion coronarienne, et est, dans ces cas, souvent pronostique. Dans la pathologie ischémique, l'approche multimarqueurs apporte une information pronostique supplémentaire et élargit la compréhension du profil physiopathologique pour un patient donné, mais ne modifie pas la conduite thérapeutique. Dans cette pathologie, des marqueurs biologiques nouveaux sont en développement mais leurs applications restent à valider. Dans l'insuffisance cardiaque aiguë et chronique, les peptides natriurétiques (BNP et NT-proBNP) sont des marqueurs diagnostiques et pronostiques établis qui devraient faciliter le suivi et l'optimisation thérapeutique. Leur valeur pronostique dans le syndrome coronarien aigu est également élevée. Ceci est vrai aussi pour la CRP. Les avancées futures dans le domaine des marqueurs devraient permettre la multiplication de dosages plus aisément obtenus à un plus faible coût, et surtout le développement de stratégies de traitement individualisées en fonction du profil biologique fondées sur une approche multimarqueurs. Les cliniciens doivent approfondir les connaissances cliniques et analytiques des marqueurs dont ils disposent, de façon à les utiliser de manière optimale en routine et dans toutes leurs indications possibles, tout en évitant les erreurs d'interprétation. Le même travail analytique et clinique devra être conduit pour tous les marqueurs nouveaux en développement.

© 2010 *Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.*

Mots clés : Troponines cardiaques ; BNP ; NT-proBNP ; CRP ; Syndrome coronarien aigu ; Insuffisance cardiaque

Plan

- **Introduction** 1
- **Place des marqueurs biologiques dans la pathologie coronarienne** 2
  - Troponines, marqueurs de la nécrose myocardique 2
  - Troponines et syndromes coronariens aigus 3
  - Place des troponines après les procédures de revascularisation 4
  - Élévations des troponines en dehors du SCA 4
  - BNP et NT-proBNP dans la pathologie coronarienne 6
  - Marqueurs en développement dans la pathologie coronarienne 6
- **Place des marqueurs biologiques dans l'insuffisance cardiaque** 6
  - Place du BNP et du NT-proBNP dans l'insuffisance cardiaque 6
- **Place des marqueurs biologiques de l'inflammation (protéine C-réactive) en cardiologie** 8
- **Conclusion** 8

Introduction

Les marqueurs biologiques cardiaques jouent un rôle majeur dans la prise en charge et la stratégie thérapeutique des différentes pathologies cardiovasculaires. Dans la pathologie ischémique, les tests conventionnels sont abandonnés au profit du marqueur biologique de référence très spécifique, les troponine I (TnI) et troponine T (TnT), qui permettent, associées aux données cliniques et électrocardiographiques (ECG), d'établir le diagnostic d'infarctus du myocarde (IDM), d'évaluer le risque et de définir le traitement approprié. L'utilisation des troponines a entraîné une redéfinition de la nécrose myocardique, qui accompagne la terminologie du syndrome coronarien aigu (SCA) conçu comme un continuum physiopathologique [1]. Dans le SCA, l'utilisation combinée de plusieurs marqueurs (troponines, *brain natriuretic peptide* [BNP] et N-terminal pro-BNP [NT-proBNP], *C-reactive protein* [CRP]) apporte une information pronostique plus complète et élargit la compréhension du profil physiopathologique pour un patient donné. Des marqueurs biologiques nouveaux sont en développement ; leurs applications dans l'ischémie doivent être validées. Dans l'insuffisance cardiaque, le BNP et le NT-proBNP sont des marqueurs diagnostique et pronostique établis, qui devraient faciliter le suivi et l'optimisation thérapeutique. Cette approche biochimique nouvelle, concernant les médecins confrontés ou non à l'urgence, justifie pour une utilisation optimale l'approfondissement des connaissances cliniques et analytiques des marqueurs.

© 2013 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés. - Document téléchargé le 16/11/2013 par UNIVERSITE VICTOR SEGALEN BORDEAUX (14200)

■ Place des marqueurs biologiques dans la pathologie coronarienne

Troponines, marqueurs de la nécrose myocardique

Biologie des troponines et immunodosages

Le complexe des troponines est composé de la troponine C (TnC), de la TnI et de la TnT. Il existe des isoformes cardiaques des troponines I (cTnI) et T (cTnT) codées respectivement par les gènes *TNNI3* et *TNNT2*. Le gène *TNNC1* code deux isoformes de la TnC, l'isoforme cardiaque et l'isoforme musculaire squelettique, ce qui explique que la TnC ne peut être utilisée comme marqueur cardiaque. Il existe deux pools de troponine : un pool cytosolique (de 4 % à 8 %) qui contient les formes libres de TnI et TnT, et rend compte de la libération précoce des troponines dans la circulation ; un pool myofibrillaire, composé de complexes à l'origine de la libération prolongée des troponines après nécrose [2].

La forme majoritaire circulante de TnI après nécrose est la forme binaire cTnI-cTnC [3]. Une faible proportion de forme libre de TnI et de forme ternaire cTnI-cTnC-cTnT est retrouvée. La TnT est libérée principalement sous forme libre et sous forme de complexe ternaire cTnI-cTnC-cTnT. L'hétérogénéité des formes circulantes de troponine explique la complexité du choix des anticorps utilisés et la difficulté de standardisation des dosages. Bien qu'un étalon international (NIST 2921) ait été recommandé [4], les résultats ne sont pas comparables d'un laboratoire à un autre en raison de l'hétérogénéité des formes circulantes, des épitopes reconnus et des technologies différentes utilisées.

Immunodosages de cTnI et cTnT : alors que le dosage de cTnT est proposé par un seul fournisseur, l'offre industrielle pour le dosage de cTnI est large et en constante évolution. Ces dosages sont réalisés en laboratoire ou délocalisés sur des dispositifs « *point of care* » (POC). L'offre industrielle dans le domaine des POC est complète et variée.

Rôle des troponines dans la redéfinition de l'IDM

Les définitions successives de l'IDM ont suivi les évolutions technologiques de la biologie et de l'imagerie (Fig. 1). La redéfinition de l'IDM en 2000 [1] donne aux troponines une place essentielle dans le diagnostic et le pronostic des SCA. En 2007, la mise à jour des recommandations [5] confirme le rôle central des troponines, en association avec les données cliniques, l'ECG et l'imagerie.

Seuils cliniques

L'IDM est défini chez un patient suspect de SCA par une élévation de la troponine, supérieure à la valeur seuil au 99e percentile d'une population de référence, observée au moins une fois dans les 24 heures suivant l'épisode ischémique. La cinétique des troponines associant croissance et décroissance est un argument pour le diagnostic d'IDM lié à une obstruction coronaire. Le seuil décisionnel au 99e percentile défini pour chaque méthode constitue une caractéristique du test. L'imprécision (coefficient de variation [CV %] au 99e percentile) doit être de 10 %. Toutes les trousses de dosage ne permettant pas d'atteindre la précision recommandée au 99e percentile, la valeur seuil à utiliser est celle qui correspond au CV 10 %, par définition supérieure à celle au 99e percentile.

Utilisation et interprétation de dosages répétés des troponines aux urgences

En cas de suspicion de SCA, les recommandations [1, 5] préconisent des prélèvements répétés :

- à l'admission ;

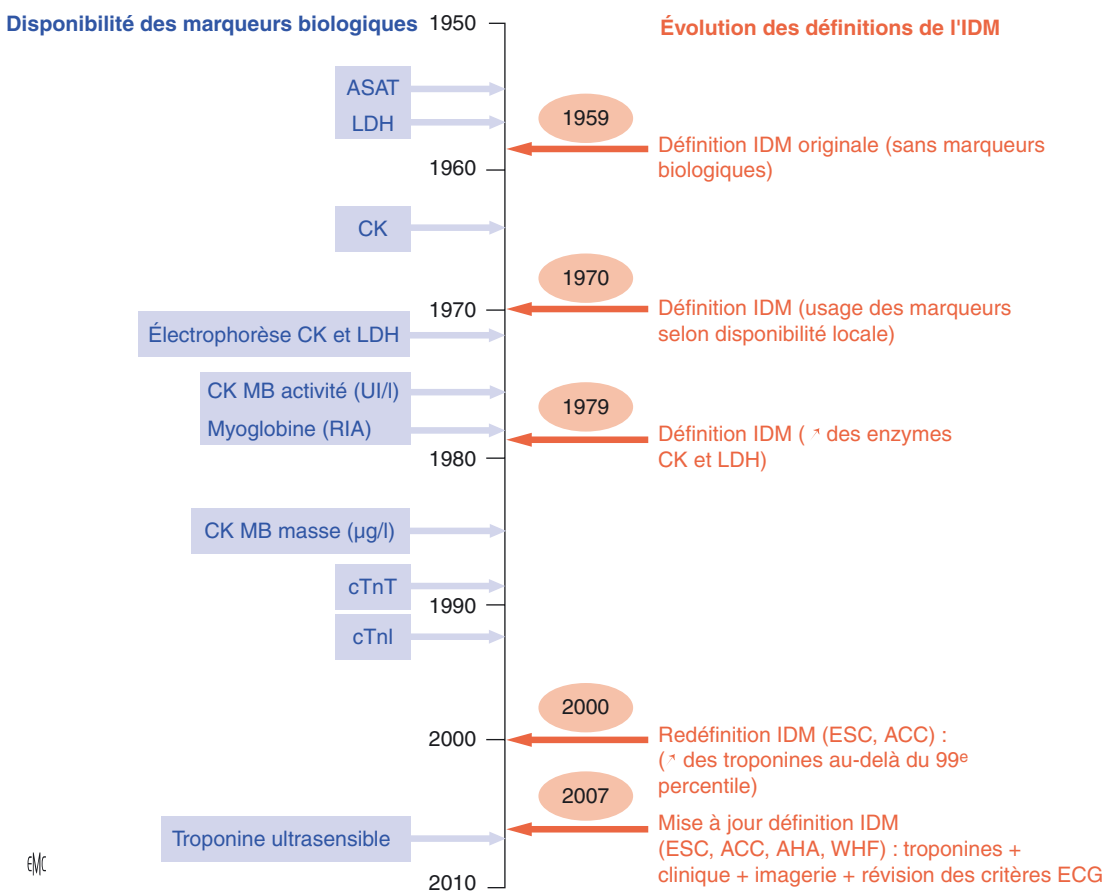

Figure 1. Évolution des définitions de l'infarctus du myocarde (IDM) en fonction de la disponibilité des marqueurs biologiques. ASAT : aspartate aminotransférase ; LDH : lactate déshydrogénase ; CK : créatine kinase ; RIA : *radio immunoassay* ; ECG : électrocardiographiques ; cTnT : troponine T cardiaque ; cTnI : troponine I cardiaque ; MB : *muscle and brain* ; ESC : European Society of Cardiology ; ACC : American College of Cardiology ; AHA : American Heart Association ; WHF ; World Heart Federation.

© 2013 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés. - Document téléchargé le 16/11/2013 par UNIVERSITE VICTOR SEGALEN BORDEAUX (14200)

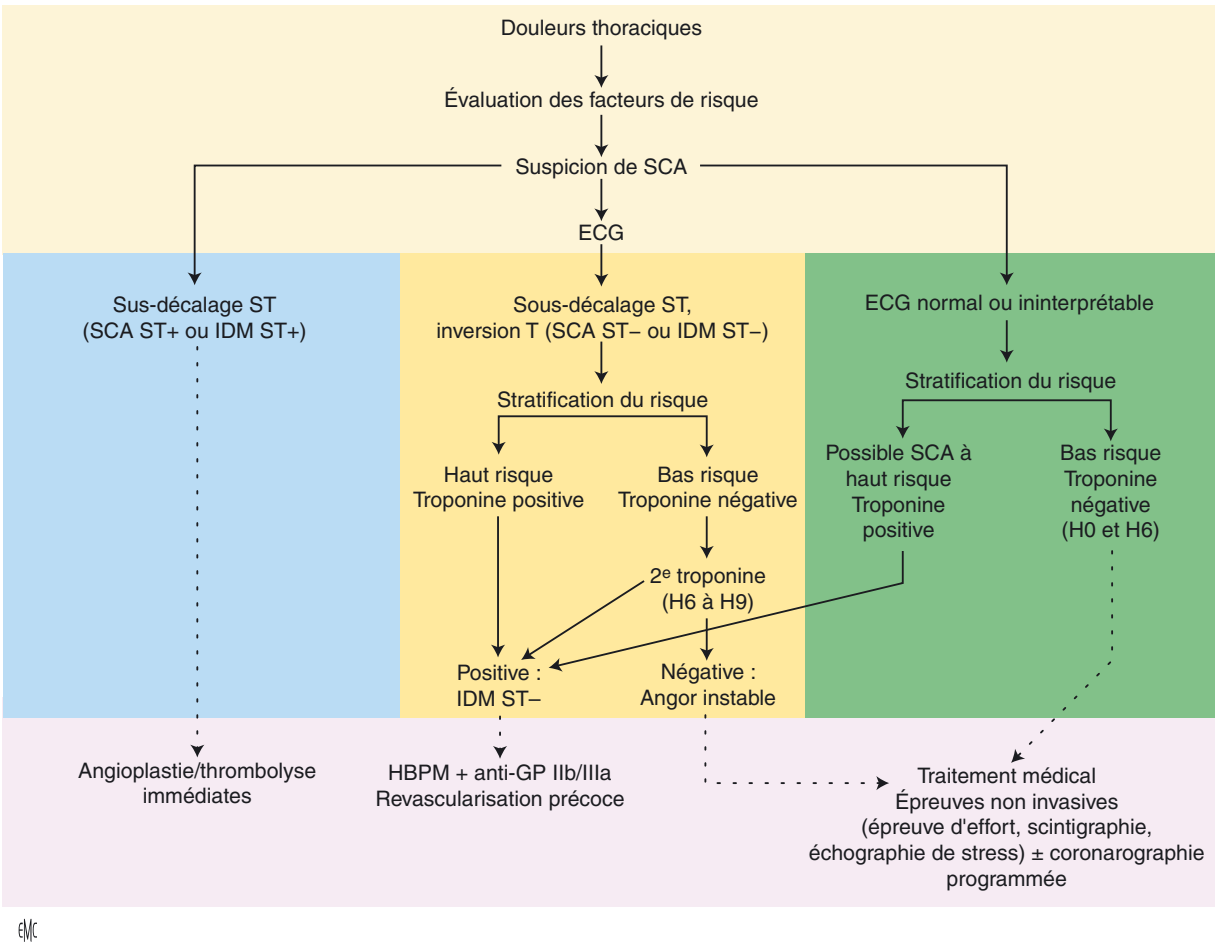

Figure 2. Conduite à tenir face à des douleurs thoraciques. SCA : syndrome coronarien aigu ; ECG : électrocardiogramme ; IDM : infarctus du myocarde ; HBPM : héparine de bas poids moléculaire ; GP : glycoprotéines.

- 6 à 9 heures après ;
- voire 12 à 24 heures après si les premiers prélèvements sont négatifs et si la suspicion clinique est élevée (Fig. 2).

Troponines ultrasensibles

Des dosages de troponine ultrasensible caractérisés par des valeurs seuils inférieures au 99e percentile (valeurs seuils diminuées d'un facteur 10) sont développés [6]. L'expérience acquise avec ces nouveaux tests est actuellement insuffisante pour remettre en cause les recommandations en cours.

Marqueurs biologiques « dépassés »

Les tests enzymatiques (aspartate aminotransférase [ASAT], lacticodéshydrogénase [LDH] et isoenzymes) ne sont plus recommandés pour la détection de l'IDM. La large utilisation des troponines relègue au second rang l'utilisation de la *creatine kinase muscle and brain* (CK-MB). Le terme d'« enzyme cardiaque » est impropre pour caractériser les troponines qui sont des protéines dénuées d'activité enzymatique. L'utilisation de myoglobine est de moins en moins justifiée, dans la mesure où les troponines dosées avec des tests très sensibles présentent une valeur prédictive négative identique [7].

Troponines et syndromes coronariens aigus

Place du dosage des troponines dans le SCA ST+

Intérêt diagnostique et pronostique des troponines dans le SCA ST+

Dans le SCA ST+, le dosage des troponines est inutile pour établir le diagnostic et débuter le traitement. Le dosage répété des troponines a un intérêt dans les premières heures pour confirmer le diagnostic quand les signes cliniques et/ou ECG sont d'interprétation difficile. Dans le SCA ST+, l'élévation des troponines à l'admission a une valeur pronostique péjorative [8]. Il existe une relation entre complications et importance de l'élévation. La valeur pronostique des troponines (I ou T) est équivalente.

Cinétique des troponines et critères de reperfusion dans le SCA ST+

L'élévation des troponines débute de 2 à 4 heures après le début de la douleur [9]. Après thrombolyse, le pic est atteint en 12 à 24 heures après le début de la douleur et le retour à des valeurs de base est obtenu en 5 à 14 jours. Après angioplastie ou thrombolyse, la reperfusion de l'artère coupable est associée à une élévation rapide et importante des concentrations (phénomène de *washout*). Malgré leur cinétique de libération prolongée (qui permet un diagnostic rétrospectif d'IDM), les troponines détectent le ré-IDM [10].

Quantification de l'IDM ST+ par les troponines

Les corrélations entre la TnT à la soixante-douzième ou la quatre-vingt-seizième heure et la quantification isotopique ou en imagerie par résonance magnétique des territoires infarcis permettent d'évaluer la taille de l'IDM-ST+ [11]. La corrélation entre la taille de l'IDM-ST+ et le pic de TnI dépend de la reperfusion [12].

Place du dosage des troponines dans le SCA ST–

Sensibilité et mécanisme d'élévation des troponines dans le SCA ST–

Les troponines sont élevées dans 30 % à 40 % des SCA ST-. Cette élévation, plus faible qu'en cas de SCA ST+, est liée à des micro-infarctus. Il existe une association entre l'élévation des troponines et une lésion complexe à la coronarographie, un

© 2013 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés. - Document téléchargé le 16/11/2013 par UNIVERSITE VICTOR SEGALEN BORDEAUX (14200)

Tableau 1.
Principales causes d'élévation des troponines en dehors du syndrome coronarien aigu.

	Pathologies	Mécanisme lésionnel	Facteur pronostique
Pathologies cardiaques	Myocardite, péricardite	Atteinte directe inflammatoire	
	Insuffisance cardiaque	Ischémie myocardique chronique, apoptose	+
	Tachycardie, anémie, hypovolémie	Diminution des apports / augmentation de besoins en oxygène	
	Atteinte toxique médicamenteuse	Atteinte directe chimique	
	Contusion myocardique	Atteinte directe mécanique	
	Cardioversion, radiofréquence, défibrillateur, pacing	Atteinte directe électrique	
Retentissement cardiaque	Embolie pulmonaire, pathologies pulmonaires	Atteinte directe mécanique : distension brutale du ventricule droit	+
	Hypertension artérielle sévère	Hypertrophie ventriculaire gauche, diminution de la perfusion sous-endocardique, augmentation des besoins en oxygène	
	Takotsubo, hémorragie méningée, accident vasculaire cérébral	Activation sympathique	
	Choc septique	Médiateurs de l'inflammation, déséquilibre apports/besoins en oxygène, hypotension, microembolies septiques	+
	Exercice extrême prolongé	Distension aigüe ventriculaire / vasospasme	
Insuffisance rénale		Cardiopathie sous-jacente, hypertrophie ventriculaire gauche, dysfonction endothéliale	+ cTnT > cTnI

cTnT : troponine T cardiaque ; cTnI : troponine I cardiaque.

thrombus, point de départ possible d'une microembolisation avec atteinte de la perfusion tissulaire distale [13].

Troponines et stratification du risque dans le SCA ST–

Les troponines dans le SCA ST– apportent une information pronostique précoce complémentaire des caractéristiques cliniques et ECG qui définissent les patients à haut risque, et s'intègrent dans les « scores de risque ». La valeur pronostique des troponines est établie [14]. En cas de SCA ST-, une élévation même minime des troponines définit un groupe de patients à risque élevé de complications [9], y compris en cas d'insuffisance rénale [15] ou en l'absence de lésions significatives à la coronarographie [9]. Une relation étroite existe entre le degré d'élévation des troponines et le risque de complications. L'absence d'élévation des troponines en cas de SCA ST- (qui définit l'angor instable) ne signifie pas une absence totale de risque, et ne doit pas faire éliminer la maladie coronarienne.

Rôle des troponines dans la prédiction de l'efficacité des traitements par héparine de bas poids moléculaire et inhibiteurs des glycoprotéines IIb-IIIa dans le SCA ST–

L'étude FRISC [16] montre que parmi les patients avec SCA ST- seuls ceux qui présentent une élévation de la TnT bénéficient d'un traitement par héparine de bas poids moléculaire (HBPM). Il existe dans ce groupe une réduction à court terme de mortalité et d'IDM. Des résultats similaires avec la TnI sont retrouvés dans l'étude TIMI 11B [17]. Plusieurs essais [18, 19] mettent en évidence une diminution des événements chez les patients avec élévation de troponine traités médicalement et/ou par angioplastie recevant de l'abciximab ou d'autres molécules (tirofiban, lamifiban). Les patients sans élévation de troponine ont un faible pourcentage d'évènements et n'ont pas de bénéfice à un traitement par anti-IIb-IIIa. Dans le SCA à risque élevé, le clopidogrel est bénéfique qu'il y ait ou non élévation de troponine [20]. Chez les patients avec SCA ST- et élévation même faible des troponines, le bénéfice conjugué d'une stratégie invasive associée aux HBPM [21] ou aux inhibiteurs des glycoprotéines (GP) IIb-IIIa [22] est validé.

Approche multimarqueur dans le SCA ST–

Dans le SCA ST-, la stratégie multimarqueur est explorée à partir des données de OPUS TIMI 16 et TACTICS TIMI 18 par Sabatine et al. [23] qui montrent que le risque de mortalité est à court et moyen termes multiplié par deux à chaque fois qu'un nouveau marqueur s'élève (TnI, BNP, CRP). Cette stratégie a des limites : l'importance respective de chaque marqueur dans l'évaluation de la mortalité ou du risque d'IDM est à préciser ; cette approche ne modifie pas la stratégie thérapeutique (une stratégie fondée sur le BNP et le NT-proBNP, et la CRP, est à définir).

Place des troponines après les procédures de revascularisation

Troponines et angioplastie coronaire

Après angioplastie coronaire non compliquée, une élévation des troponines est fréquente [24]. De telles élévations sont liées à une embolisation distale d'agrégats plaquettaires ou de matériel athéromeux. Dans l'angioplastie du SCA ST-, Miller et al. [25] suggèrent que seules les élévations de base des troponines avant angioplastie ont une valeur pronostique à long terme et que les élévations survenant après la procédure, alors que les concentrations de base sont normales, sont associées uniquement aux complications hospitalières.

Troponines et infarctus du myocarde périopératoire

Le dosage des troponines au décours d'une intervention chirurgicale chez les patients à risque coronaire permet la détection d'un IDM périopératoire [26]. Après chirurgie non cardiaque (en particulier après chirurgie vasculaire non compliquée), une valeur seuil au 99^{e} percentile est utilisée. Dans ce cas, une élévation des troponines est fréquente et est associée à un mauvais pronostic. Après chirurgie cardiaque, l'élévation des troponines est fréquente (de 20 % à 40 %) ; son degré reflète l'importance de l'atteinte myocardique quel qu'en soit le mécanisme (traumatisme direct, cardioplégie inadéquate, embolie coronaire ou embolie d'un pontage), et est lié à un mauvais pronostic à court terme.

Élévations des troponines en dehors du SCA

L'élévation des troponines reflète un dommage myocardique dont le mécanisme peut être non ischémique (c'est-à-dire non lié à une occlusion coronaire) (Tableau 1). Cette élévation peut avoir un caractère pronostique.

© 2013 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés. - Document téléchargé le 16/11/2013 par UNIVERSITE VICTOR SEGALEN BORDEAUX (14200)

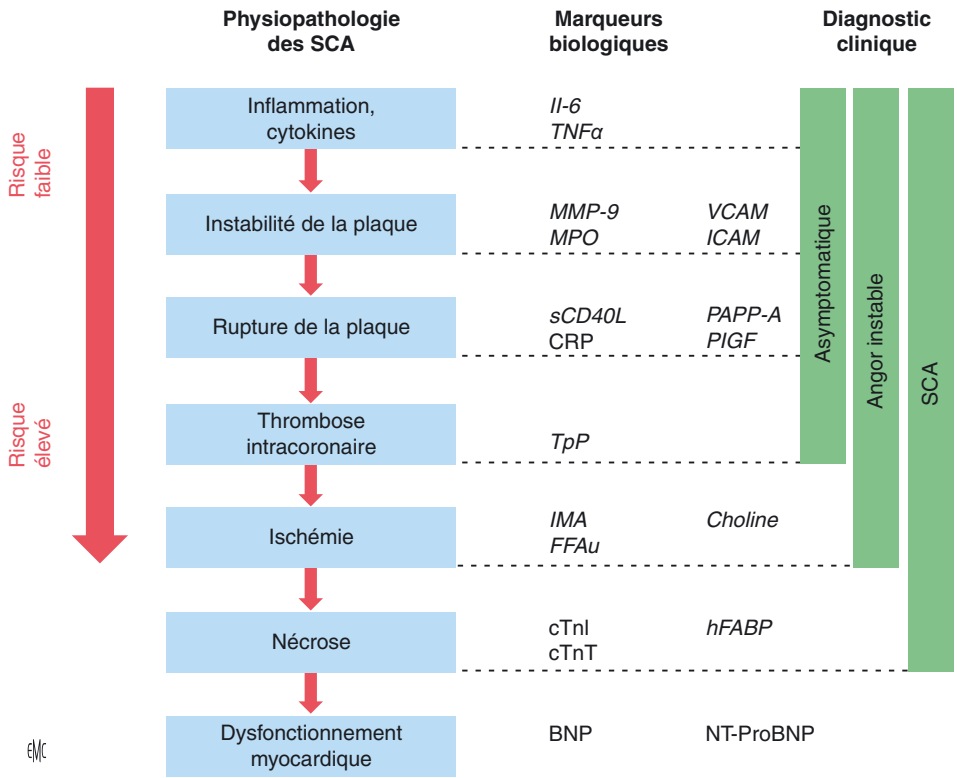

Figure 3. Marqueurs biologiques d'exploration des différentes phases du continuum physiopathologique conduisant au syndrome coronarien aigu (SCA). IL-6 : interleukine 6 ; TNFα : *tumor necrosis factor* α ; MMP-9 : métalloprotéinase 9 ; MPO : myéloperoxydase ; ICAM : *intercellular adhesion molecule* ; VCAM : *vascular adhesion molecule* ; sCD40L : *soluble CD 40 ligand* ; PAPP-A : *pregnancy-associated plasma protein* A ; CRP : *C-reactive protein* ; PlGF : *placental growth factor* ; TpP : *thrombus precursor protein* ; IMA : *ischemia-modified albumin* ; FFAu : *unbound free fatty acids* ; hFABP : *heart fatty acid binding protein*. En italiques : marqueurs potentiels d'exploration de la physiopathologie des SCA nécessitant une validation ultérieure.

Insuffisance rénale

Une élévation fréquente des troponines est retrouvée chez les patients insuffisants rénaux chroniques (IRC) asymptomatiques (qui ne présentent aucun signe clinique ou ECG d'ischémie myocardique aiguë). Cette élévation est la conséquence d'une atteinte myocardique mineure évolutive liée à la maladie coronarienne, à l'hypertrophie ventriculaire gauche et à la dysfonction endothéliale. L'élévation des troponines (principalement la TnT) a une valeur pronostique chez les IRC [27], majorée quand la CRP est élevée.

Insuffisance cardiaque

Dans l'insuffisance cardiaque aiguë et chronique, une élévation transitoire ou persistante des troponines est observée (25 % des cas d'insuffisance cardiaque stable). Cette élévation, qui survient en l'absence d'ischémie myocardique, est détectée chez les patients les plus sévères et est associée à un mauvais pronostic [28].

Embolie pulmonaire

Dans l'embolie pulmonaire aiguë, une élévation des troponines est retrouvée dans 16 % à 50 % des cas. Cette élévation est liée à un mauvais pronostic, y compris chez les patients stables [29]. L'absence d'élévation en cas d'embolie pulmonaire indique un excellent pronostic.

Choc septique

Une élévation des troponines est fréquente en cas de choc septique (jusqu'à 85 % des cas) [30]. Différents mécanismes participent à cette élévation : pathologie coronarienne, hypotension, microembolies septiques, drogues vasoactives, cytokines. Il existe une relation entre l'élévation des troponines et la mortalité [2].

“ *Point fort*

L'essentiel sur les troponines

- Les troponines I et T sont le *gold standard* biologique en cas de SCA (bonne sensibilité, excellente spécificité) et sont utilisées en association avec les données cliniques et ECG.
- Le dosage des troponines est inutile pour le diagnostic et le traitement du SCA ST+.
- Les troponines sont le support de la stratification du risque dans le SCA ST- et prédisent l'efficacité des HBPM, des anti-GP IIb-IIIa et de la stratégie invasive précoce.
- Des dosages répétés sont préconisés à l'admission, de 6 à 9 heures après, et de 12 à 24 heures après, si les prélèvements sont négatifs et si la suspicion clinique est élevée.
- Les troponines s'élèvent dans des pathologies non liées à une occlusion coronaire comme l'embolie pulmonaire, le choc septique, l'insuffisance rénale, où l'élévation est pronostique.
- La valeur seuil au 99e percentile d'une population de référence est utilisée pour l'interprétation des taux. Les recommandations préconisent un CV 10 % au 99e percentile. Si cette précision n'est pas atteinte, un seuil décisionnel supérieur au 99e percentile est utilisé.
- Les immunodosages de troponine bénéficient d'améliorations techniques en vue d'abaisser les valeurs seuils, grâce à un gain de sensibilité. Des techniques ultrasensibles sont développées en cours de validation.
- La CK-MB et la myoglobine ne sont plus utiles dans le SCA.

© 2013 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés. - Document téléchargé le 16/11/2013 par UNIVERSITE VICTOR SEGALEN BORDEAUX (14200)

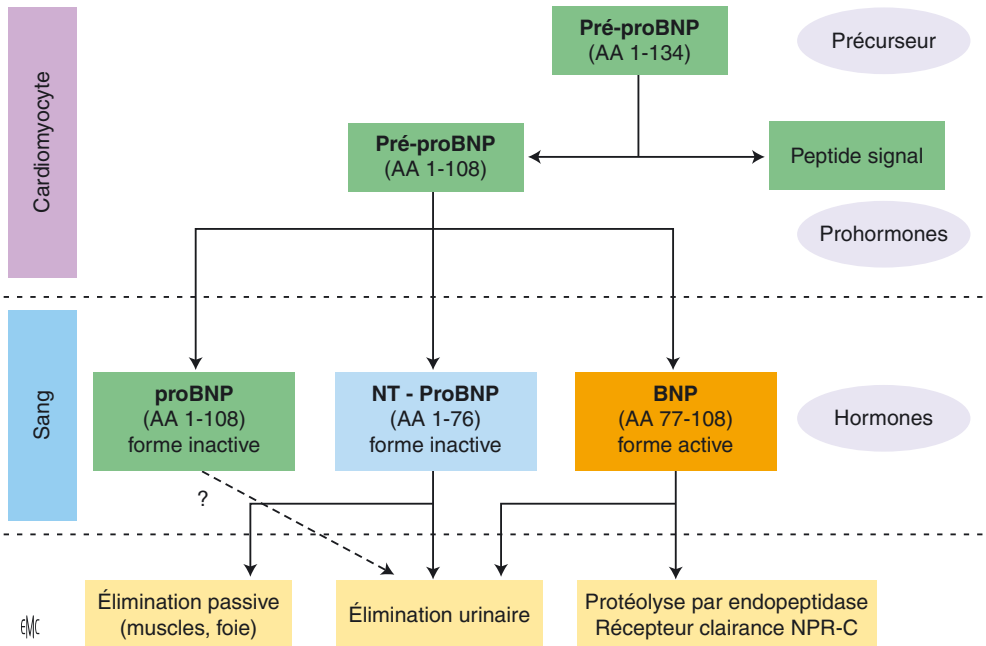

Figure 4. Biosynthèse et élimination des peptides natriurétiques. BNP : *brain natriuretic peptide* ; NT : N terminal ; AA : acides aminés.

BNP et NT-proBNP dans la pathologie coronarienne

L'élévation du BNP et du NT-proBNP dans l'ischémie myocardique reflète la sévérité de la dysfonction ventriculaire gauche [31]. Dans le SCA ST+, le BNP et le NT-proBNP s'élèvent rapidement avec un pic à 24 heures. L'élévation est associée à la taille et la localisation de l'IDM, et à la sévérité de l'atteinte du ventricule gauche. Dans le SCA ST-, l'élévation du BNP et du NT-proBNP est associée à une ischémie sévère et étendue. En cas de SCA et d'angor stable, l'élévation du BNP et du NT-proBNP est associée à une mortalité augmentée [32, 33]. Les recommandations soulignent l'incertitude d'une stratégie de traitement fondée sur le BNP et le NT-proBNP dans le SCA ST-. Des questions sont à résoudre : timing optimal du dosage pour l'évaluation du risque, valeurs des seuils décisionnels.

Marqueurs en développement dans la pathologie coronarienne

La littérature est riche de marqueurs en développement, capables d'explorer chaque phase du continuum physiopathologique qui mène à la nécrose [34] (Fig. 3). Aucun de ces nouveaux marqueurs n'est validé dans des études multicentriques ; la plupart ne sont pas disponibles en routine. Ce sont des marqueurs de l'inflammation vasculaire (cytokines), de déstabilisation de la plaque (myéloperoxydase [MPO]), de rupture de plaque (sCD40 ligand, *pregnancy-associated plasma protein* A [PAPP-A], *placental growth factor* [PlGF]), de l'ischémie (*ischemia-modified albumin*, choline). PAPP-A, PlGF, sCD40L, MPO, choline sont des facteurs pronostiques indépendants de mortalité dans le SCA. Leurs applications cliniques futures doivent être validées dans de grandes séries en comparaison avec les troponines. De nombreuses questions analytiques sont à préciser.

■ Place des marqueurs biologiques dans l'insuffisance cardiaque

Place du BNP et du NT-proBNP dans l'insuffisance cardiaque

Physiologie du BNP et du NT-proBNP (Fig. 4)

Le BNP, peptide de 32 acides aminés (AA) est une hormone vasodilatatrice, diurétique et natriurétique [31], sécrétée par les ventricules en réponse à leur dilatation et à leur étirement. Le précurseur du BNP est le proBNP (108 AA), clivé secondairement en BNP (AA 77-108 ou BNP 1-32) seule forme physiologiquement active et en NT-proBNP (AA 1-76). Une quantité significative de proBNP 1-108 non clivée est libérée dans la circulation [35]. Il existe deux voies d'élimination du BNP : l'une par le neuropeptide récepteur de type C, l'autre par l'endopeptidase neutre circulante. Le produit de dégradation est éliminé par voie urinaire. L'élimination du NT-proBNP est passive dans les muscles, le foie et les reins. L'élimination rénale du BNP et du NT-proBNP est équivalente [31].

Tableau 2.
Caractéristiques analytiques du *brain natriuretic peptide* (BNP) et du N-terminal proBNP (NT-proBNP).

	BNP	NT-proBNP
Activité biologique	Oui	Non
Demi-vie (min)	20	60-120
Stabilité	4 heures à température ambiante	72 heures à température ambiante
Tube de recueil	EDTA tube plastique	EDTA, héparine, sérum
Dosage standardisé	Non	Oui
POCT disponible	Oui	Oui
Réactivité croisée avec proBNP	Oui	Oui
Influence de la fonction rénale	+	++

POCT : *point of care testing* ; EDTA : éthylène diamine tétracétique.

Immunodosages du BNP et du NT-proBNP

Les dosages du BNP et du NT-proBNP sont corrélés et peuvent être utilisés indistinctement. Les caractéristiques analytiques du BNP et du NT-proBNP sont rapportées dans le Tableau 2. Les performances cliniques du BNP et du NT-proBNP sont équivalentes. Cependant, le clinicien doit en connaître les différences : les valeurs absolues des concentrations ne sont pas interchangeables [31] ; une grande amplitude du NT-proBNP est observée en pathologie courante (5-80 000 pg/ml). Les résultats du BNP sont méthode-dépendants.

© 2013 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés. - Document téléchargé le 16/11/2013 par UNIVERSITE VICTOR SEGALEN BORDEAUX (14200)

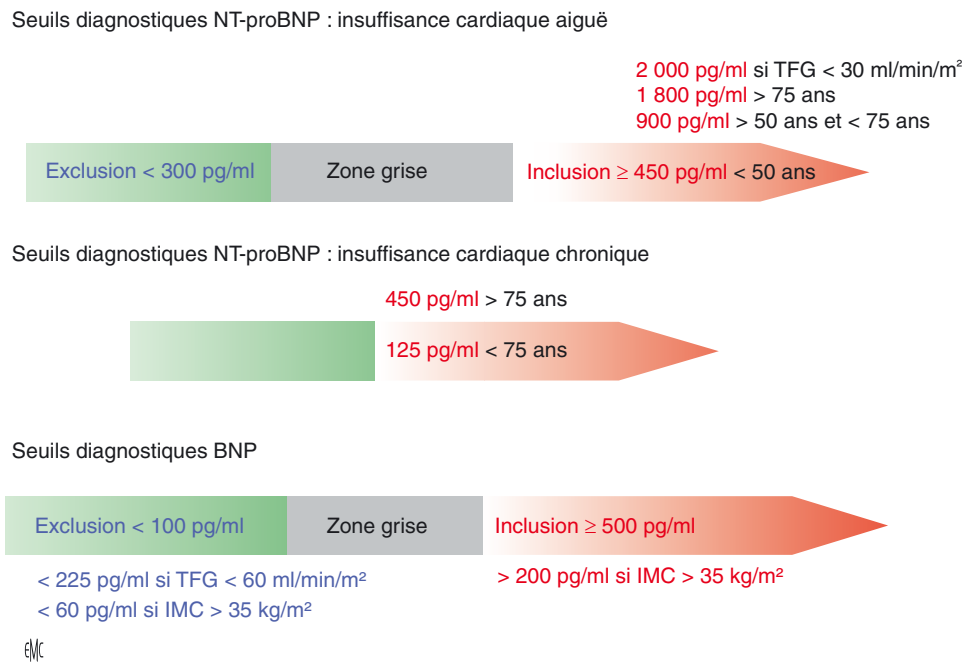

Figure 5. Valeurs seuils. BNP : *brain natriuretic peptide* ; NT : N-terminal ; TGF : taux de filtration glomérulaire ; IMC : indice de mase corporelle.

Formes circulantes du BNP et du NT-proBNP dans l'insuffisance cardiaque

Les immunodosages standards ne détectent pas seulement le BNP ou le NT-proBNP dans la circulation. Chez les insuffisants cardiaques, la forme majoritaire circulante est le proBNP 1-108 [36], qui possède une activité biologique quasi inexistante. Cette donnée récente rend compte d'un paradoxe : malgré des concentrations élevées de peptides dans la circulation, il existe en cas d'insuffisance cardiaque aiguë un déficit relatif en BNP 1-32 biologiquement actif et une résistance à ses effets [31]. Les données actuelles ne montrent pas de supériorité diagnostique à un dosage spécifique de la forme proBNP 1-108.

Variabilité biologique du BNP et du NT-proBNP

Une importante variabilité intra-individuelle du BNP et du NT-proBNP est observée dans l'insuffisance cardiaque stable [37]. Les recommandations préconisent de tenir compte d'augmentations (> 85 %) et de diminutions (> 46 %) très larges pour les juger significatives. La connaissance du BNP et du NT-proBNP à l'« état d'équilibre » pourrait aider au suivi du traitement de l'insuffisance cardiaque.

Diagnostic et orientation par le BNP et le NT-proBNP en cas de dyspnée aiguë

L'intérêt diagnostique du BNP et du NT-proBNP dans l'évaluation des patients admis aux urgences pour dyspnée aiguë est établi. Au seuil de 100 pg/ml, la sensibilité et la spécificité du BNP en faveur du diagnostic d'insuffisance cardiaque sont respectivement de 90 % et de 76 % [38]. Le BNP est supérieur à la clinique pour évaluer la sévérité de l'insuffisance cardiaque aux urgences [39]. Des résultats similaires sont retrouvés pour NT-proBNP [40] ; un seuil inférieur à 300 ng/l est approprié pour exclure une insuffisance cardiaque aiguë. Des valeurs seuils de BNP et de NT-proBNP, différentes selon l'âge et la fonction rénale, sont préconisées pour affirmer l'insuffisance cardiaque (Fig. 5).

Zones d'interprétation : « zone grise » et pièges

L'interprétation des résultats du BNP et du NT-proBNP nécessite une maîtrise des seuils décisionnels. Un seuil d'exclusion (*rule out*) est utilisé pour éliminer l'insuffisance cardiaque. Il repose sur la valeur prédictive négative élevée de BNP/NT-proBNP. Un seuil d'inclusion (*rule in*) est utilisé pour affirmer le diagnostic. Il existe entre ces deux seuils une zone intermédiaire ou « zone grise » d'interprétation délicate (Fig. 5). Le BNP et le NT-proBNP ont des performances diagnostiques superposables, mais des seuils diagnostiques propres [41]. L'interprétation des dosages tient compte du contexte clinique, de l'âge, du sexe, d'une insuffisance rénale ou d'une surcharge pondérale associée.

Facteurs associés à une élévation du BNP et du NT-proBNP

Âge et sexe. Le BNP et le NT-proBNP augmentent avec l'âge [42], et sont plus élevés chez la femme que chez l'homme.

Insuffisance rénale. Le BNP et le NT-proBNP augmentent quand le débit de filtration glomérulaire diminue (< 60 ml/min/m^2) [31]. En cas d'insuffisance rénale, des valeurs seuils du BNP et du NT-proBNP supérieures aux valeurs seuils définies (Fig. 5) sont recommandées pour affirmer l'insuffisance cardiaque [43]. L'élévation du BNP et du NT-proBNP est multifactorielle et non liée simplement à une diminution de l'élimination rénale. Dans l'insuffisance rénale chronique, l'élévation du BNP et du NT-proBNP a un pronostic péjoratif [44].

Facteurs associés à une diminution du BNP et du NT-proBNP

Obésité : les patients avec un indice de masse corporelle (IMC) supérieur à 35 kg/m^2 ont des concentrations de BNP et NT-proBNP inférieures aux valeurs attendues [45]. Une diminution de production de BNP et NT-proBNP serait le mécanisme responsable. Des valeurs seuils inférieures sont recommandées quand l'IMC est augmenté.

Situations cliniques où une absence d'élévation de BNP et NT-proBNP est observée

- Œdème pulmonaire (OAP) flash : les concentrations de BNP et NT-proBNP peuvent être basses en cas d'OAP flash si le dosage est réalisé précocement [31].
- Insuffisance cardiaque d'autre étiologie que la dysfonction ventriculaire gauche : insuffisance mitrale aiguë, sténose mitrale, péricardite constrictive, tamponnade.

Situations cliniques où une élévation du BNP et du NT-proBNP est observée en l'absence d'insuffisance cardiaque ou coronarienne

Pathologies pulmonaires : embolie pulmonaire aiguë, bronchopneumopathie chronique obstructive, hypertension artérielle pulmonaire primitive ou secondaire ; pathologies avec élévation du débit cardiaque : choc septique, cirrhose hépatique, hyperthyroïdie ; pathologies cardiaques inflammatoires, hypertension artérielle avec hypertrophie ventriculaire gauche, fibrillation auriculaire, hémorragies intracérébrales et accident vasculaire

© 2013 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés. - Document téléchargé le 16/11/2013 par UNIVERSITE VICTOR SEGALEN BORDEAUX (14200)

cérébral ischémique. Dans l'embolie pulmonaire et le choc septique, l'élévation du BNP et du NT-proBNP a un mauvais pronostic. Dans l'embolie pulmonaire aiguë, un BNP inférieur à 50 pg/ml et un NT-proBNP inférieur à 500 pg/ml sont associés à un pronostic favorable [46].

Valeur pronostique de BNP/NT-proBNP dans l'insuffisance cardiaque

Dans l'insuffisance cardiaque, l'élévation du BNP et du NT-proBNP est pronostique [31]. Dans l'insuffisance cardiaque aiguë, une relation quasi linéaire entre les concentrations croissantes de BNP et la mortalité hospitalière est observée (étude ADHERE) [47]. Dans l'étude PRIDE, l'élévation de NT-proBNP à l'admission est pronostique de la mortalité à 1 an [48]. Dans le traitement de l'OAP, l'absence de diminution du BNP et du NT-proBNP d'au moins 40 % est associée à un mauvais pronostic. En cas de décompensation aiguë, une valeur de BNP supérieure à 700 pg/ml à la sortie d'hospitalisation est associée à un risque de décès ou de réhospitalisation à court-terme 15 fois supérieur à celui associé à une valeur de BNP inférieure à 350 pg/ml [49]. Dans l'insuffisance cardiaque chronique, l'élévation du BNP et du NT-proBNP est pronostique de mortalité et de dégradation de l'état fonctionnel [50] ; BNP/NT-proBNP contribue à sélectionner les patients à la transplantation, à identifier les patients à risque de mort subite et à prédire la réponse à la resynchronisation et au défibrillateur implantable [31].

BNP et NT-proBNP, et suivi et adaptation du traitement de l'insuffisance cardiaque

Chez les insuffisants cardiaques, une diminution du BNP et du NT-proBNP est observée à l'introduction du traitement et après resynchronisation. Des études randomisées mettent en évidence, chez des insuffisants cardiaques chroniques avec dysfonction systolique, une réduction significative de mortalité et de nouvelles décompensations chez ceux chez lesquels une concentration de NT-proBNP inférieure à 200 pmol/l [51] ou de BNP inférieure à 100 pg/ml (étude STARS-BNP) [52] est recherchée. Les résultats préliminaires de l'essai BATTLE-SCARRED [53] montre le bénéfice d'un suivi par NT-proBNP sur la réduction de la mortalité et des réhospitalisations chez des insuffisants cardiaques de moins de 75 ans, en comparaison d'un suivi standard. Ces données favorables ne sont pas retrouvées dans les essais STARBRITE et TIME-CHF (patients de plus de 75 ans) [54].

BNP et NT-proBNP, et dysfonction ventriculaire gauche asymptomatique

Chez des sujets asymptomatiques, le BNP et le NT-proBNP possèdent une excellente valeur prédictive négative pour exclure la dysfonction ventriculaire gauche [55]. Chez ces patients, une élévation du BNP et du NT-proBNP (même faible) est un facteur pronostique d'événements. Le dépistage des patients à risque d'insuffisance cardiaque (patients âgés et/ou diabétiques) est une indication de dosage de BNP et de NT-proBNP chez les patients asymptomatiques.

■ Place des marqueurs biologiques de l'inflammation (protéine C-réactive) en cardiologie

La CRP est le marqueur de l'inflammation le plus étudié. La CRP est un facteur pronostique du risque cardiovasculaire en prévention primaire, et chez les patients avec SCA ou angor stable. En prévention primaire, la CRP (< 1 mg/l, de 1 à 3 mg/l, > 3 mg/l) stratifie le risque cardiovasculaire [56] et renforce la valeur pronostique du *low density lipoprotein* cholestérol. Dans le SCA ST-, le caractère pronostique indépendant de mortalité de la CRP est établi [57, 58]. Cependant, les recommandations soulignent l'incertitude d'une stratégie thérapeutique fondée uniquement sur la CRP. L'analyse de PROVE-IT [59] et REVERSAL [60] suggère l'intérêt de la CRP ultrasensible dans le suivi des patients avec SCA pour guider l'efficacité du traitement par les statines. Des questions spécifiques demeurent : timing optimal des dosages en vue d'une stratification du risque ; valeurs des seuils décisionnels.

“ *Point fort*

L'essentiel sur les peptides natriurétiques

- Les peptides natriurétiques sont le BNP, forme active, et le NT-pro BNP, forme inactive. Le proBNP, précurseur inactif, est retrouvé dans le sang circulant.
- Les peptides natriurétiques sont synthétisés par les myocytes ventriculaires en réponse aux tensions de la paroi. Le BNP a une action vasodilatatrice, diurétique, natriurétique.
- Le BNP et le NT-proBNP sont dosés dans le sang circulant. D'autres formes circulantes compliquent l'interprétation des taux. Le BNP et le NT-proBNP ont des performances diagnostiques superposables et des seuils diagnostiques propres.
- Des seuils d'interprétation sont proposés, tenant compte de l'âge, de la fonction rénale et de l'IMC. Il existe une grande variabilité intra-individuelle des taux.
- Une étroite corrélation existe entre des taux élevés de peptides natriurétiques, le degré de dysfonction ventriculaire et le pronostic.
- Aux urgences, le BNP et le NT-proBNP différencient l'origine cardiaque ou pulmonaire d'une dyspnée grâce à leur valeur prédictive négative élevée.
- Le BNP et le NT-proBNP ont une valeur pronostique péjorative dans l'insuffisance cardiaque. Leurs taux évoluent en fonction de la réponse au traitement. De larges variations doivent être prises en compte pour le suivi d'un patient donné.
- Dans l'insuffisance cardiaque, le BNP et le NT-proBNP ont un bénéfice diagnostique et un bénéfice en termes de réduction du coût et de la morbidité, démontré.
- Le BNP et le NT-proBNP s'élèvent dans le SCA. Cette élévation est pronostique.
- Le BNP et le NT-proBNP s'élèvent dans des situations cliniques autres que l'insuffisance cardiaque et le SCA comme l'embolie pulmonaire, le choc septique, les maladies cardiaques inflammatoires, l'hypertension artérielle pulmonaire, l'hyperthyroïdie. L'interprétation doit tenir compte de cette élévation dans ces situations.

■ Conclusion

Le dosage des troponines est incontournable pour le diagnostic biologique de l'IDM, l'évaluation pronostique et la prise en charge thérapeutique des patients avec SCA. Dans des situations cliniques non liées à une occlusion coronarienne, l'élévation des troponines est fréquemment observée et souvent pronostique. Bien que le caractère de *gold standard* des troponines soit solidement établi, leur champ d'étude biologique et analytique est toujours en développement avec la recherche d'une détection plus sensible. Dans l'insuffisance cardiaque, le BNP et le NT-proBNP ont une place essentielle dans le diagnostic, le pronostic et vraisemblablement dans le suivi du traitement. Leur valeur pronostique dans le SCA est également élevée. Ceci est vrai aussi pour la CRP. Les cliniciens doivent approfondir leurs connaissances analytiques et cliniques des BNP et

© 2013 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés. - Document téléchargé le 16/11/2013 par UNIVERSITE VICTOR SEGALEN BORDEAUX (14200)

NT-proBNP, et de la CRP, pour les utiliser de manière plus spécifique. Le même travail analytique et clinique devra être conduit pour tous les marqueurs nouveaux qui ne peuvent être actuellement recommandés en routine. Il est probable que les avancées futures dans le domaine des marqueurs et de la médecine moléculaire permettront la multiplication des dosages, l'obtention plus facile de valeurs biologiques, de manière automatisée et à un plus faible coût, et surtout le développement de stratégies de traitement individualisées (« médecine personnalisée ») en fonction du profil biologique fondées sur une approche multimarqueurs comprenant marqueurs « nouveaux » et marqueurs établis.

Cet article a fait l'objet d'une prépublication en ligne : l'année du copyright peut donc être antérieure à celle de la mise à jour à laquelle il est intégré.

Références

[1] Myocardial infarction redefined - A consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology - Committee for the redefinition of myocardial infarction. Alpert J, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. *J Am Coll Cardiol* 2000;**36**: 959-69.

[2] Babuin L, Jaffe AS. Troponin: the biomarker of choice for the detection of cardiac injury. *CMAJ* 2005;**173**:1191-202.

[3] Wu AH, Feng YJ, Moore R, Apple FS, McPherson PH, Buechler KF, et al. Characterization of cardiac troponin subunit release into serum after acute myocardial infarction and comparison of assays for troponin T and I. American Association for Clinical Chemistry Subcommittee on cTnI Standardization. *Clin Chem* 1998;**44**:1198-208.

[4] Panteghini M, Bunk DM, Christenson RH, Katrukha A, Porter RA, Schimmel H, et al. for the IFCC Working Group on Standardization of Troponin I. Standardization of troponin I measurements: an update. *Clin Chem Lab Med* 2008;**46**:1501-6.

[5] Thygesen K, Alpert JS, White HD, Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction.. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007;**28**:2525-38; *Circulation* 2007;**116**:2634-53. *J Am Coll Cardiol* 2007;**50**:2173-95.

[6] Tate JR. Troponin revisited 2008: assay performance. *Clin Chem Lab Med* 2008;**46**:1489-500.

[7] Eggers KM, Oldgren J, Nordenskjold A, Lindahl B. Diagnostic value of serial measurement of cardiac markers in patients with chest pain: limited value of adding myoglobin to troponin I for exclusion of myocardial infarction. *Am Heart J* 2004;**148**:574-81.

[8] Ohman EM, Armstrong PW, Christenson RH, Granger CB, Katus HA, Hamm CW, et al. Cardiac troponin T levels for risk stratification in acute myocardial ischemia. GUSTO IIA Investigators. *N Engl J Med* 1996;**335**:1333-41.

[9] Jaffe AS, Babuin L, Apple FS. Biomarkers in acute cardiac disease: the present and the future. *J Am Coll Cardiol* 2006;**48**:1-1.

[10] Apple FS, Murakami MM. Cardiac troponin and creatine kinase MB monitoring during in-hospital myocardial reinfarction. *Clin Chem* 2005;**51**:460-3.

[11] Panteghini M, Cuccia C, Bonetti G, Giubbini R, Pagani F, Bonini E. Single-point cardiac troponin T at coronary care unit discharge after myocardial infarction correlates with infarct size and ejection fraction. *Clin Chem* 2002;**48**:1432-6.

[12] Ingkanisorn W, Rhoads KL, Aletras AH, Kellman P, Arai AE. Gadolinium delayed enhancement cardiovascular magnetic resonance correlates with clinical measures of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2004;**43**:2253-9.

[13] Wong GC, Morrow DA, Murphy S, Kraimer N, Pai R, James D, et al. Elevations in troponin T and I are associated with abnormal tissue level perfusion: a TACTICS-TIMI 18 substudy. Treat Angina with Aggrastat and Determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy-Thrombolysis in Myocardial Infarction. *Circulation* 2002; **106**:202-7.

[14] Scirica BM, Morrow DA. Troponins in acute coronary syndromes. *Prog Cardiovasc Dis* 2004;**47**:177-88.

[15] Aviles RJ, Askari AT, Lindahl B, Wallentin L, Jia G, Ohman EM, et al. Troponin T levels in patients with acute coronary syndromes, with or without renal dysfunction. *N Engl J Med* 2002;**346**:2047-52.

[16] Lindahl B, Venge P, Wallentin L. Troponin T identifies patients with unstable coronary artery disease who benefit from long-term antithrombotic protection. Fragmin in Unstable Coronary Artery Disease (FRISC) Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1997;**29**:43-8.

[17] Morrow DA, Antman EM, Tanasijevic M, Rifai N, de Lemos JA, McCabe CH, et al. Cardiac troponin I for stratification of early outcomes and the efficacy of enoxaparin in unstable angina: a TIMI-11B substudy. *J Am Coll Cardiol* 2000;**36**:1812-7.

[18] Hamm CW, Heeschen C, Goldmann B, Vahanian A, Adgey J, Miguel CM, et al. for the CAPTURE investigators. Benefit of abciximab in patients with refractory unstable angina in relation to serum troponin T levels. *N Engl J Med* 1999;**340**:1623-9.

[19] Newby LK, Ohman EM, Christenson RH, Moliterno DJ, Harrington RA, White HD, et al. Benefit of glycoprotein IIb/IIIa inhibition in patients with acute coronary syndromes and troponin T-positive status: the paragon-B troponin T substudy. *Circulation* 2001; **103**:2891-6.

[20] Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK, Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators.. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;**345**:494-502.

[21] FRISC II Investigators. Long-term low-molecular-mass heparin in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomized multicentre study. *Lancet* 1999;**354**:701-7.

[22] Morrow DA, Cannon CP, Rifai N, Frey MJ, Vicari R, Lakkis N, et al. TACTICS-TIMI 18 Investigators. Ability of minor elevations of troponins I and T to predict benefit from an early invasive strategy in patients with unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction. *JAMA* 2001;**286**:2405-12.

[23] Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA, Gibson CM, Murphy SA, Rifai N, et al. Multimarker approach to risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes: simultaneous assessment of troponin I, C-reactive protein, and B-type natriuretic peptide. *Circulation* 2002;**105**:1760-3.

[24] Bertinchant JP, Polge A, Ledermann B, Genet L, Fabbro-Peray P, Raczka F, et al. Relation of minor cardiac troponin I elevation to late cardiac events after uncomplicated elective successful percutaneous transluminal coronary angioplasty for angina pectoris. *Am J Cardiol* 1999;**84**:51-7.

[25] Miller WL, Garratt KN, Burritt MF, Lennon RJ, Reeder GS, Jaffe AS. Baseline troponin level: key to understanding the importance of post-PCI troponin elevations. *Eur Heart J* 2006;**27**:1061-9.

[26] Adams 3rd JE, Sicard GA, Allen BT, Bridwell KH, Lenke LG, Davila-Roman VG, et al. Diagnosis of perioperative myocardial infarction with measurement of cardiac troponin I. *N Engl J Med* 1994;**330**:670-4.

[27] Apple FS, Murakami MM, Pearce LA, Herzog CA. Predictive value of cardiac troponin I and T for subsequent death in end-stage renal disease. *Circulation* 2002;**106**:2941-5.

[28] Horwitch TB, Patel J, MacLellan WR, Fonarow GC. Cardiac troponin I is associated with impaired hemodynamics, progressive left ventricular dysfunction, and increased mortality rates in advanced heart failure. *Circulation* 2003;**108**:833-8.

[29] Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Circulation* 2007;**116**: 427-33.

[30] ver Elst KM, Spapen HD, Nguyen DN, Garbar C, Huyghens LP, Gorus FK. Cardiac troponins I and T are biological markers of left ventricular dysfunction in septic shock. *Clin Chem* 2000;**46**:650-7.

[31] Daniels LB, Maisel AS. Natriuretic peptides. *J Am Coll Cardiol* 2007; **50**:2357-68.

[32] de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, Omland T, Sabatine MS, McCabe CH, et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001;**345**: 1014-21.

[33] James SK, Lindback J, Tilly J, Siegbahn A, Venge P, Armstrong P, et al. Troponin T and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide predict mortality benefit from coronary revascularization in acute coronary syndromes: a GUSTO-IV substudy. *J Am Coll Cardiol* 2006;**48**: 1146-54.

[34] Apple FS, Wu AH, Mair J, Ravkilde J, Panteghini M, Tate J, et al. Committee on Standardization of Markers of Cardiac damage of the IFCC. Future biomarkers for detection of ischemia and risk stratification in acute coronary syndrome. *Clin Chem* 2005;**51**:810-24.

[35] Martinez-Rumayor A, Richards AM, Burnett JC, Januzzi Jr. JL. Biology of the natriuretic peptides. *Am J Cardiol* 2008;**101**(suppl): 3A-8A.

© 2013 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés. - Document téléchargé le 16/11/2013 par UNIVERSITE VICTOR SEGALEN BORDEAUX (14200)

[36] Seferian KR, Tamm NN, Semenov AG, Mukharyamova KS, Tolstaya AA, Koshkina EV, et al. The brain natriuretic peptide (BNP) precursor is the major immunoreactive form of BNP in patients with heart failure. *Clin Chem* 2007;**53**:866-73.
[37] Wu AH. Serial testing of B-type natriuretic peptide and NTpro-BNP for monitoring therapy of heart failure: the role of biologic variation in the interpretation of results. *Am Heart J* 2006;**152**:828-34.
[38] Maisel AS, Krisnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, et al. Breathing Not Properly Multinational Study Investigators. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002;**347**:161-7.
[39] Maisel A, Hollander JE, Guss D, McCullough P, Nowak R, Green G, et al. Primary results of the Rapid Emergency Department Heart Failure Outpatient Trial (REDHOT). A multicenter study of B-type natriuretic peptide levels, emergency department decision making, and outcomes in patients presenting with shortness of breath. *J Am Coll Cardiol* 2004; **44**:1328-33.
[40] Januzzi Jr. JL, Camargo CA, Anwaruddin S, Baggish AL, Chen AA, Krauser DG, et al. The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *Am J Cardiol* 2005;**95**: 948-54.
[41] Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, et al., Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology.. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;**26**:1115-40.
[42] Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Bailey KR, Burnett Jr. JC. Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. *J Am Coll Cardiol* 2002;**40**:976-82.
[43] McCullough PA, Duc P, Omland T, McCord J, Nowak RM, Hollander JE, et al. B-type natriuretic peptide and renal function in the diagnosis of heart failure: an analysis from the Breathing Not Properly Multinational Study. *Am J Kidney Dis* 2003;**41**:571-9.
[44] Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Omland T, et al. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 2004;**350**:655-63.
[45] Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Wilson PW, et al. Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels. *Circulation* 2004;**109**:594-600.
[46] Kucher N, Printzen G, Goldhaber SZ. Prognostic role of brain natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003; **107**:2545-7.
[47] Fonarow GC, Peacock WF, Phillips CO, Givertz MM, Lopatin M, ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators.. Admission B-type natriuretic peptide levels and in-hospital mortality in acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007;**49**:1943-50.
[48] Januzzi Jr. JL, Sakhuja R, O'Donoghue M, Baggish AL, Anwaruddin S, Chae CU, et al. Utility of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide testing for prediction of 1-year mortality in patients with dyspnea treated in the emergency department. *Arch Intern Med* 2006;**166**: 315-20.
[49] Logeart D, Thabut G, Jourdain P, Chavelas C, Beyne P, Beauvais F, et al. Predischarge B-type natriuretic peptide assay for identifying patients at high risk of re-admission after decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;**43**:635-41.
[50] Anand IS, Fisher LD, Chiang YT, Latini R, Masson S, Maggioni AP, et al. Changes in brain natriuretic peptide and norepinephrine over time and mortality and morbidity in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circulation* 2003;**107**:1278-83.
[51] Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet* 2000;**355**:1126-30.
[52] Jourdain P, Jondeau G, Funck F, Gueffet P, Le Helloco A, Donal E, et al. Plasma brain natriuretic peptide-guided therapy to improve outcome in heart failure: the STARS-BNP Multicenter Study. *J Am Coll Cardiol* 2007;**49**:1733-9.
[53] Lainchbury JG, Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, Hamid A, Nicholls MG, et al. NTproBNP-guided drug treatment for chronic heart failure: design and methods in the ″BATTLESCARRED″ trial. *Eur J Heart Fail* 2006;**8**:532-8.
[54] Pfisterer M, Buser P, Rickli H, Gutmann M, Erne P, Rickenbacher P, et al. BNP-guided vs symptom-guided heart failure therapy: the Trial of Intensified vs Standard Medical Therapy in Elderly Patients With Congestive Heart Failure (TIME-CHF) randomized trial. *JAMA* 2009; **301**:383-92.
[55] McDonagh TA, McDonald K, Maisel AS. Screening for asymptomatic left ventricular dysfunction using B-type natriuretic peptide. *Congest Heart Fail* 2008;**14**(suppl1):5-8.
[56] Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon 3rd RO, Criqui M, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals form the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003;**107**: 499-511.
[57] Luizzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuzzi AG, Pepys MB, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994;**331**: 417-24.
[58] Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. *N Engl J Med* 2000;**343**:1139-47.
[59] Ridker PM, Cannon CP, Morrow DA, Rifai N, Rose LM, McCabe CH, et al. PROVE IT-TIMI 22 Investigators. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med* 2005;**352**:20-8.
[60] Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA, et al. REVERSAL Investigators. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;**291**: 1071-80.

J.-P. Bertinchant (jean.pierre.bertinchant@chu-nimes.fr).
Service de cardiologie, Centre hospitalier universitaire, Hôpital Caremeau, Place du Professeur Robert Debré, 30029 Nîmes cedex 9, France.

A. Polge.
Service de biochimie, Centre hospitalier universitaire, Hôpital Caremeau, Place du Professeur Robert Debré, 30029 Nîmes cedex 9, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Bertinchant J.-P., Polge A. Place des marqueurs biologiques en cardiologie. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Cardiologie, 11-006-H-10, 2010.

Disponibles sur www.em-consulte.com

Arbres décisionnels | Iconographies supplémentaires | Vidéos / Animations | Documents légaux | Information au patient | Informations supplémentaires | Auto-évaluations | Cas clinique

© 2013 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés. - Document téléchargé le 16/11/2013 par UNIVERSITE VICTOR SEGALEN BORDEAUX (14200)

Cet article comporte également le contenu multimédia suivant, accessible en ligne sur em-consulte.com et em-premium.com :

1 autoévaluation

Cliquez ici

© 2013 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés. - Document téléchargé le 16/11/2013 par UNIVERSITE VICTOR SEGALEN BORDEAUX (14200)